

## 국내의약품의 약물상호작용 정보 분석

이영숙<sup>a</sup> · 이지선<sup>b</sup> · 이숙향<sup>b</sup>

<sup>a</sup>원광대학교 약학대학, <sup>b</sup>숙명여자대학교 임상약학대학원

(2009년 2월 5일 접수 · 2009년 6월 10일 수정 · 2009년 6월 25일 승인)

## Analysis of Drug Interaction Information

Young Sook Lee, Ji Seon Lee and Sukhyang Lee

<sup>a</sup>Wonkwang University, College of Pharmacy

<sup>b</sup>Sookmyung Women's University, Graduate School of Clinical Pharmacy

(Received February 5, 2009 · Revised June 10, 2009 · Accepted June 25, 2009)

Adverse drug reactions (ADR) caused by inappropriate prescription are responsible for major socioeconomic loss. Drug-drug interactions (DDI) has been recognized as a major part of ADRs and, therefore, healthcare professionals should prevent possible DDIs to minimize preventable ADRs. This study aimed to examine DDI information in drug information references and Korea Food & Drug Administration (KFDA) drug labeling information. Drug ingredients from the formulary of Health Insurance Review and Assessment Service in Korea (HIRA) were included for the study. DDI information source used for the study were Micromedex Drugdex and Drug Information Facts (DIF) with the DDI severity level of "moderate" or more. The DDI information in KFDA drug labeling were collected and compared. Drug ingredients were classified with KFDA Drug Classification and ATC Classification of WHO for the analysis. Among the total 1,355 drug ingredients satisfying inclusion criteria, 738 ingredients involved at least one DDI, which was described in Micromedex and/or DIF. Drug Ingredients of 176 involved DDI only described in KFDA drug labeling, but not Micromedex nor DIF. Drug ingredients of 35 which DDIs were described in Micromedex or DIF did not have DDI based on KFDA drug labeling. Micromedex and DIF retrieved 7,582 and 3,071 DDIs, respectively 57.6% and 58.5% of DDIs were also described in KFDA drug labeling. Central nervous system (CNS) drugs, cardiovascular system (CVS) drugs and the antiinfectives appeared to have higher frequency of DDIs among all drug classes. The highest number of DDIs with high severity level ("contraindicated" or "major") were the DDIs of CNS drugs. The antiinfectives are the second drug group having serious DDIs. The DDI pairs of the CNS drug and the antiinfective had the highest contraindication risk (13.6%). DDI information from Micromedex and DIF were not consistent with the result that only 465 ingredients' DDIs are common in both literature (total DDI numbers were 715 vs 488, respectively). And 1,652 DDI information are common in both references among 7,582 vs 3,071 DDIs, respectively. Only 55.2% of DDI information in the database contained in the KFDA drug labeling. Prescribers and pharmacists should pay attention to the drugs for CV system, CNS and infections because of higher risk of possible DDIs compared to other drug classes. KFDA drug labeling is not likely to be recommended as a good information source for DDI due to significant inconsistency of information. Drug information providers should be aware that DDI information from different sources are not consistent and therefore multiple references should be used.

□ Key words - drug interaction, DUR, database

약물상호작용은 두 개 이상의 약물을 동시에 복용하면서 발생하는 결과로써, 하나의 약물에서 발생하는 약리효과가 증가하거나, 감소되는 결과를 초래하며, 안전한 약물 투여를 위해서 반드시 약물상호작용의 발생 위험도에 대해서 사전에

고려하여 약물요법을 실시해야 한다. 약물상호작용은 노인 환자 또는 여러 가지 질환을 가진 환자와 같은 경우에 질병의 치료를 위해서 복용하는 약물의 수가 증가할수록 발생할 위험이 증가한다. 또한 현대사회에는 의료기술의 발달로 인하여 각종 약물요법에 의해서 만성질환을 관리하여 생명을 연장하고 있기 때문에 한 환자가 사용하는 약물의 수가 증가하고 있어 약물상호작용 발생 가능성이 크다.

약물의 조제 단계에서 처방의 적정성을 검토하여 약물사용의 안전성, 유용성을 보장하는 약물적정성평가(DUR, Drug

Correspondence to : 이숙향

숙명여자대학교 약학대학 304호

서울시 용산구 효창원길 52

Tel: +82-2-710-9579, Fax: +82-2-712-9725

E-mail: slee@sdic.sookmyung.ac.kr

Utilization Reiv) 과정은 아직 우리나라에서는 제대로 실현되지 않고 있다. DUR 실행을 위해서는 의료전문인들의 DUR에 대한 인식이 높아져야 하고, 약물정보체계와 데이터베이스 구축이 필요하다. 국내에서 DUR을 위한 약물정보는 2004년 약물상호작용과 연령에 따른 금기약물에 대한 보건복지부 및 식품의약품안전청 고시를 통해 의료전문인들에게 처음 알려졌다.

본 연구는 국내 의약품의 약물상호작용에 대한 제품정보와 외국문헌정보를 수집 검토하여 약물상호작용 데이터베이스에 적용될 수 있는 정보를 구축하였으며, 이렇게 검토된 약물상호작용 정보의 항목 별로 특징을 비교 분석하여 발생 가능한 약물상호작용의 약물군별 빈도, 다빈도 약물군, 다빈도 약물성분, 발생기전 특징, 대처법 등에 대해서 조사하였다. 이를 통해 약물상호작용으로 인한 이상반응 발생을 예방할 수 있는 정보를 제공하고자 하였다.

## 연구방법

### 연구대상성분

국내에서 사용되는 약물의 모든 제품에서 성분명을 추출하여 데이터베이스를 구축하였다. 일반의약품 및 전문의약품, 내복용, 주사용, 외용제제를 모두 포함하였다. 복합제제 중에서 단일제제로는 없으며 항상 같이 제제화하는 성분(amoxicillin과 clavulanic acid 복합제제 중에서 clavulanic acid 성분과 같은 예)은 복합제제 성분으로(amoxicillin + clavulanic acid)로 구축하였다. 그 이유는 대개의 약물정보 데이터베이스에서 단일성분의 정보가 따로 제공되지 않기 때문이며, 단일제제로 존재하지 않는 성분이더라도 약물정보에서 단일성분의 정보를 얻을 수 있는 경우에는 단일성분으로 데이터베이스를 구축하였다.

구축된 데이터베이스에서 약물상호작용 정보의 특징을 조사하기 위해서 국내 의약품 데이터베이스가 성분명으로 구축되어있는 심평원의 약가정보에 수록된 성분만 포함시켰다. 따라서 국내 의약품 성분이 심평원 약가정보에 없는 성분과 상호작용이 있는 경우에서 제외하였다. 단, 상호작용이 있는 성분이 모두 심평원 약가정보에 포함되는 경우 분석에 포함시켰다. 분석에서는 단일성분제제만 대상으로 하였다.

성분명 표기는 세계보건기구(WHO)의 ATC(Anatomical Therapeutic Chemical) 분류법에서 사용하는 공칭명, international non-proprietary name(INN)을 사용하였고(aspirin의 INN은 acetylsalicylic acid), 염이 다르더라도, 유효성분이 같으면 같은 성분으로 분류, 대표성분명으로 하였다(diclofenac sodium과 diclofenac potassium은 동일한 대표성분명 diclofenac으로 분류). ATC 분류에 포함되는 않는 성분은 국내에서 사용하는 공칭명을 사용하였고, 투여경로, 제형, 함량에 대한 구분은 따로 하지 않았다.

### 문헌정보 조사분석 방법

약물상호작용 정보를 국내 제품 첨부문서(제품정보, 또는 식약청 허가정보), Micromedex Drugdex(TM)(Thomson, Greenwood, CO, USA, version 2006-2007. 이하 Micromedex), Drug Interaction Facts(Facts and Comparisons, St. Louis, MO, USA, 2006. 이하 DIF)에서 조사하였다. 국내 제품정보는 식약청의 약물정보 사이트(<http://ezdrug.kfda.go.kr>)에서 “사용상의 주의사항” 항목을 참고하였다. Micromedex의 Drugdex는 의료기관 내 약국에서 많이 사용하는 3차 문헌이고, Drug Interaction Facts는 약물상호작용 분야의 대표적인 3차 문헌으로 알려져 있어서 선택되었다. 약물상호작용 자료는 2006년 4월에서 2007년 3월까지 검색하여 수집하였고, 2007년 6월까지 분석되었다.

약물상호작용 정보원에서 나름대로 기준을 가지고 분류한 심각도(severity, significance)에 대한 정보, 약물상호작용의 기전, 상호작용 발생 시 대처법, 상호작용의 발현시기(onset) 정보를 분석하였다. 단, 약물상호작용 발생기전 중 배합금기에 해당하는 물리·화학적 상호작용(chemical incompatibility)은 제외하였고, 약동학적 기전에 의해 발생하는 상호작용(pharmacokinetic interaction), 약력학적 기전에 의해 발생하는 상호작용(pharmacodynamic interaction)을 구분하여 포함시켰다. 약물상호작용의 심각도(severity) 중에서 Micromedex에서 병용금지(“contraindicated”)로 정한 약물상호작용에 대해서 따로 분석하였으며, “minor” 이하는 임상적으로 중요하지 않아서 데이터베이스 구축에 포함하지 않았고, 분석에도 제외하였다.

연구대상 약물 분류방법으로 식약청의 분류번호와 WHO의 ATC 분류법(ATC/DDD System, version 2007)를 이용하였다. 식약청 분류번호에서 대분류, 중분류를 이용하였고 이중 해열진통소염제(114)는 중추신경계약물(110)에서 분리하여 따로 대분류 기준으로 분류하였다(Table 1). ATC 분류에서는 ATC 분류에 속해 있는 성분만 대상으로 하고 ATC 분류 제1수준을 기준으로 하였다(Table 2). 데이터베이스 구축을 성분으로 하였기 때문에 함량, 제형, 투여경로가 달라도 하나의 성분으로 하였고, 단 적응증이나 주의사항(약물상호작용 포함)이 달라서, 2개 이상의 의약품 분류에 속하면 “분류군중복”으로 하였다.

Micromedex와 DIF에 있는 약물상호작용 정보를 비교하기 위해서 약물상호작용의 개수(약물상호작용이 있는 두 성분의 조합, 쌍을 하나의 약물상호작용으로 셈)를 조사하였고, 심각도 및 발현시기 정보가 두 문헌에서 일치하는지 여부를 조사하였다. 국내 제품정보(허가사항 정보)는 따로 데이터베이스처럼 구조화되지 않은 정보이며 이 정보에서 약물상호작용의 심각도 기준을 확립하기 위해서 “병용금지(contraindicated)”는 문구에 “병용하지 말 것”, “병용을 피할 것”, 간격을 두고 투여할 것”, “병용은 바람직하지 않음”, “병용중지 할 것” 등

**Table 1. KFDA Drug Classification and 34 Drug Groups**

| First | Second   | Third   |
|-------|--|---|
| 100   | Nervous System and Sensory System Drugs              |   |
|       | 110  | Central Nervous System Drugs                          |
|       | 114  | Antipyretics, Analgesic, & Antiinflammatory Drugs     |
|       | 120  | Peripheral Sensory Nervous System Drugs               |
|       | 130  | Sensory Organ Drugs                                   |
|       | 140  | Antiallergic Drugs                                    |
|       | 190  | Miscellaneous Nervous System and Sensory System Drugs |
| 200   | Other Organ Drugs                                    |   |
|       | 210  | Cardiovascular System Drugs                           |
|       | 220  | Respiratory System Drugs                              |
|       | 230  | Digestive System Drugs                                |
|       | 240  | Hormones (Including Antihormones)                     |
|       | 250  | Genitourinary System Drugs & Anal Suppositories       |
|       | 260  | Topically Applied Products                            |
|       | 290  | Miscellaneous Other Organ Drugs                       |
| 300   | Metabolic Drugs                                      |   |
|       | 310  | Vitamins  |
|       | 320  | Tonics  |
|       | 330  | Blood & Body Fluid Products                           |
|       | 340  | Artificial Irrigation Products                        |
|       | 390  | Miscellaneous Metabolic Drugs                         |
| 400   | Tissue or Cell Functional Drugs                      |   |
|       | 410  | Tissue Revitalization Drugs                           |
|       | 420  | Antineoplastic Drugs                                  |
|       | 430  | Drugs for Treatment or Diagnosis of Tissues or Cells  |
|       | 490  | Miscellaneous Tissue or Cell Functional Drugs         |
| 600   | Anti-Microorganism Drugs                             |   |
|       | 610  | Antibiotics   |
|       | 620  | Anti-microorganism Chemicals                          |
|       | 630  | Biologicals   |
|       | 640  | Antiparasites   |
|       | 690  | Miscellaneous Anti-Microorganism Drugs                |
| 700   | Drugs or Products Not Purposed for Disease Treatment |   |
|       | 710  | Inactive Ingredients                                  |
|       | 720  | Diagnostic Agents or Kits                             |
|       | 730  | Drugs for Public Hygiene                              |
|       | 740  | Related Products                                      |

|     |  |
|-----|--|
| 790 | Drugs Not Purposed for Disease Treatment |
| 800 | Opioids                                  |
| 810 | Natural Alkaloid Opioids                 |
| 820 | Non-Alkaloid Opioids                     |

**Table 2. WHO Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification**

| 1st Level, Anatomical Main Group |   |
|----------------------------------|---|
| A                                | Alimentary Tract And Metabolism                                 |
| B                                | Blood And Blood Forming Organs                                  |
| C                                | Cardiovascular System   |
| D                                | Dermatologicals   |
| G                                | Genito-Urinary System And Sex Hormones                          |
| H                                | Systemic Hormonal Preparations, Excl. Sex Hormones And Insulins |
| J                                | Antiinfectives For Systemic Use                                 |
| L                                | Antineoplastic And Immunomodulating Agents                      |
| M                                | Musculo-Skeletal System   |
| N                                | Nervous System  |
| P                                | Antiparasitic Products, Insecticides And Repellents             |
| R                                | Respiratory System  |
| S                                | Sensory Organs  |
| V                                | Various   |

이 있는 경우로 정의하고, “신중투여(“major” or “moderate”)”는 문구에 약물상호작용이 있으므로 신중히 투여할 것을 권장하는 내용으로 되어 있는 경우로 하여, Micromedex 및 DIF의 약물상호작용 심각도와 비교하였다. 또한 Micromedex 및 DIF의 약물상호작용 정보가 국내 제품정보(허가사항)에 기재되어 있는지 여부를 조사하였다.

## 결 과

### 연구대상성분

연구대상 의약품은 2007년 3월 1일 시행되는 약가파일(보건복지부 고시)에 포함된 성분으로 1,355성분이다. 전체 성분 중 1,251성분이 1개의 식약청 분류번호에 해당되고, 나머지 104성분은 2개에서 5개의 분류번호에 해당되었다(“분류군 중복”으로 정의함, 예를 들어, 아스피린은 제품에 따라 114와 219에 속함). 순환계용약(210)에 속한 성분이 185 성분(12.5%)으로 가장 많고, 중추신경계용약(110)이 122 성분(8.3%), 항생물질제제(610)가 117 성분(7.9%) 순이다(Table 3). 전체 1,355성분 중 1,098성분이 ATC 분류에 포함되어 있었다. ATC 분류 제1수준 기준으로 1개의 분류에 속하는 성분이 949 성분, 나머지는 여러 개(2-6개)의 분류군에 속했

**Table 3. Drug Interaction from Two Drug Interaction Literatures according to KFDA Drug Classification**

|            | Total          | Micromedex<br>or DIF | Micromedex     | DIF            |
|------------|----------------|----------------------|----------------|----------------|
| Ingredient | 1,355          | 738                  | 715            | 488            |
| Class      | Ingredient (%) | Ingredient (%)       | Ingredient (%) | Ingredient (%) |
| 110        | 122 (8.3)      | 100 (12.1)           | 97 (12.2)      | 74 (13.2)      |
| 114        | 64 (4.3)       | 45 (5.5)             | 44 (5.5)       | 34 (6.1)       |
| 120        | 61 (4.1)       | 35 (4.2)             | 31 (3.9)       | 23 (4.1)       |
| 130        | 91 (6.2)       | 45 (5.5)             | 44 (5.5)       | 27 (4.8)       |
| 140        | 41 (2.8)       | 19 (2.3)             | 19 (2.4)       | 10 (1.8)       |
| 190        | -              | -                    | -              | -              |
| 210        | 185 (12.5)     | 128 (15.5)           | 122 (15.3)     | 94 (16.8)      |
| 220        | 59 (4.0)       | 20 (2.4)             | 20 (2.5)       | 9 (1.6)        |
| 230        | 108 (7.3)      | 38 (4.6)             | 37 (4.6)       | 26 (4.6)       |
| 240        | 65 (4.4)       | 37 (4.5)             | 37 (4.6)       | 29 (5.2)       |
| 250        | 32 (2.2)       | 16 (1.9)             | 16 (2.0)       | 7 (1.3)        |
| 260        | 92 (6.2)       | 39 (4.7)             | 37 (4.6)       | 28 (5.0)       |
| 290        | 1 (0.1)        | -                    | -              | -              |
| 310        | 19 (1.3)       | 11 (1.3)             | 10 (1.3)       | 10 (1.8)       |
| 320        | 14 (0.9)       | 4 (0.5)              | 4 (0.5)        | 2 (0.4)        |
| 330        | 37 (2.5)       | 16 (1.9)             | 14 (1.8)       | 10 (1.8)       |
| 340        | 5 (0.3)        | 2 (0.2)              | 2 (0.3)        | 1 (0.2)        |
| 390        | 100 (6.8)      | 43 (5.2)             | 42 (5.3)       | 29 (5.2)       |
| 410        | 2 (0.1)        | -                    | -              | -              |
| 420        | 79 (5.4)       | 56 (6.8)             | 56 (7.0)       | 30 (5.4)       |
| 430        | 22 (1.5)       | 4 (0.5)              | 3 (0.4)        | 1 (0.2)        |
| 490        | 1 (0.1)        | -                    | -              | -              |
| 610        | 117 (7.9)      | 73 (8.9)             | 73 (9.1)       | 50 (8.9)       |
| 620        | 62 (4.2)       | 51 (6.2)             | 50 (6.3)       | 35 (6.3)       |
| 630        | 29 (2.0)       | 12 (1.5)             | 11 (1.4)       | 4 (0.7)        |
| 640        | 13 (0.9)       | 7 (0.8)              | 7 (0.9)        | 5 (0.9)        |
| 690        | -              | -                    | -              | -              |
| 710        | 3 (0.2)        | -                    | -              | -              |
| 720        | 35 (2.4)       | 11 (1.3)             | 10 (1.3)       | 10 (1.8)       |
| 730        | 4 (0.3)        | -                    | -              | -              |
| 740        | -              | -                    | -              | -              |
| 790        | 2 (0.1)        | 1 (0.1)              | 1 (0.1)        | 1 (0.2)        |
| 810        | 5 (0.3)        | 5 (0.6)              | 5 (0.6)        | 5 (0.9)        |
| 820        | 6 (0.4)        | 6 (0.7)              | 6 (0.8)        | 6 (1.1)        |
| Total      | 1,476 (100)    | 824 (100)            | 798 (100)      | 560 (100)      |

다. Nervous System 약물(N)이 170 성분(12.8%)으로 가장 많았고, Antiinfectives For Systemic Use 약물(J)이 158 성분(11.9%), Cardiovascular System 약물(C)이 149 성분(11.2%) 순 이었다(Table 4).

#### 약물상호작용 정보 분석

Micromedex 또는 DIF에 의하면 1,355 성분 중 738 성분(54.5%)에서 약물상호작용이 있었고, 176 성분(13.0%)은 국내 제품정보(허가사항)에만 상호작용이 있었다. Micromedex 또는 DIF에서 상호작용이 있었던 738 성분 중 35 성분은 국내 제품정보(허가사항)에 상호작용이 언급되지 않았다. Micromedex 또는 DIF에서 상호작용이 있는 738 성분은 순환계용약(210)이 128 성분(15.5%)으로 가장 많았고, 다음으로 중추신경계용약(110)이 100 성분(12.1%), 항생물질제제(610)가 73 성분(8.9%) 이었다(Table 3). 상호작용이 있는 성분 738 성분 중 710 성분이 ATC 분류에 속해 있었으며, Nervous System 약물(N)이 145 성분(16.5%)으로 가장 많았고, Cardiovascular System 약물(C)이 118 성분(13.4%), Antiinfectives For Systemic Use 약물(J)이 106 성분(12.0%) 이었다(Table 4)

#### Micromedex의 약물상호작용 정보 분석

Micromedex에 의하면 715 성분에서 “moderate” 이상의 약물상호작용이 있었고, 순환계용약(210)이 122 성분(15.3%)으로 가장 많았고, 다음으로 중추신경계용약(110)이 97 성분(12.2%), 항생물질제제(610)가 73 성분(9.1%) 순이었다(Table 3). 이 715성분 중 689성분이 ATC 분류에 속하며, Nervous System 약물(N)이 142 성분(16.6%)으로 가장 많았고, Cardiovascular System 약물(C)이 114 성분(13.3%), Antiinfectives For Systemic Use 약물(J)이 105 성분(12.3%) 이었다(Table 4). 이 715성분에서 평균 21.2개의 약물상호작용이 있었으며(Table 6), wafarin이 193개 약물상호작용으로 가장 많았다. 다음으로 ciclosporin(cyclosporine의 INN)이 144개, phenytoin이 129개 이었고, 100개 이상의 약물과 상호작용을 나타내는 성분이 10 성분(1.4%), 50개에서 99개의 약물과 상호작용을 나타내는 성분이 86 성분(12.0%), 10개에서 49개의 약물과 상호작용을 나타내는 성분이 283 성분(39.6%), 10개미만의 약물과 상호작용을 나타내는 성분이 336 성분(47.0%) 이었다(Table 5). 성분 당 약물상호작용 개수는 ‘비알카로이드계 마약(820)’이 평균 48.7개로 가장 많았고, ATC 분류로 보면 Cardiovascular System 약물(C)에서 평균 29.0개로 가장 많았다(Table 6, 7). 성분 당 약물상호작용 개수가 10개 이상인 성분은 순환계용약(210)이 전체의 23.0%로 가장 많았고, ATC 분류에서는 Nervous System 약물(N)이 19.8%로 가장 많았다(Table 8, 9).

Micromedex에서 심각도 “moderate” 이상의 약물상호작용은 모두 7,582개였다(Table 10). 순환계용약(210)이 3,552개

**Table 4. Drug Interaction from Two Drug Interaction Literatures according to ATC Classification**

|            | Total         | Micromedex<br>or DIF | Micromedex    | DIF           |
|------------|---------------|----------------------|---------------|---------------|
| Ingredient | 1,098         | 710                  | 689           | 476           |
| Class      | Ingredient(%) | Ingredient(%)        | Ingredient(%) | Ingredient(%) |
| A          | 139 (10.5)    | 78 (8.9)             | 74 (8.7)      | 60 (10.0)     |
| B          | 66 (5.0)      | 40 (4.5)             | 37 (4.3)      | 22 (3.7)      |
| C          | 149 (11.2)    | 118 (13.4)           | 114 (13.3)    | 90 (15.0)     |
| D          | 101 (7.6)     | 52 (5.9)             | 47 (5.5)      | 35 (5.8)      |
| G          | 79 (6.0)      | 39 (4.4)             | 39 (4.6)      | 25 (4.2)      |
| H          | 30 (2.3)      | 21 (2.4)             | 21 (2.5)      | 16 (2.7)      |
| J          | 158 (11.9)    | 106 (12.0)           | 105 (12.3)    | 77 (12.8)     |
| L          | 102 (7.7)     | 82 (9.3)             | 82 (9.6)      | 42 (7.0)      |
| M          | 70 (5.3)      | 56 (6.4)             | 55 (6.4)      | 36 (6.0)      |
| N          | 170 (12.8)    | 145 (16.5)           | 142 (16.6)    | 108 (17.9)    |
| P          | 16 (1.2)      | 9 (1.0)              | 9 (1.1)       | 8 (1.3)       |
| R          | 89 (6.7)      | 47 (5.3)             | 46 (5.4)      | 25 (4.2)      |
| S          | 99 (7.5)      | 66 (7.5)             | 65 (7.6)      | 44 (7.3)      |
| V          | 58 (4.4)      | 21 (2.4)             | 18 (2.1)      | 14 (2.3)      |
| Total      | 1,326 (100)   | 880 (100)            | 854 (100)     | 602 (100)     |

**Table 5. Number of Drug Interaction Pairs Per Ingredient**

| Number of Drug Interaction Pairs | Micromedex |        | DIF        |        |
|----------------------------------|------------|--------|------------|--------|
|                                  | Ingredient | (%)    | Ingredient | (%)    |
| 100≤                             | 10         | (1.4)  | 2          | (0.4)  |
| 50 - 99                          | 86         | (12.0) | 13         | (2.7)  |
| 10 - 49                          | 283        | (39.6) | 194        | (39.8) |
| 1 - 9                            | 336        | (47.0) | 279        | (57.2) |
| Total                            | 715        | (100)  | 488        | (100)  |

(20.5%)로 가장 많았고(Table 11), ATC 분류로 보면 Nervous System 약물(N)이 3,997개(22.0%)로 가장 많았다(Table 12).

약물상호작용 짝의 구성을 보면 순환계용약(210)과 순환계용약(210) 간 약물상호작용이 전체의 7.4%로 가장 많았고, 다음으로 중추신경계용약(110)과 중추신경계용약(110) 간 약물상호작용이 5.3%, 중추신경계용약(110)과 순환계용약(210) 간 약물상호작용이 4.0% 순이었다(Table 13). ATC 분류로 보면 Nervous System 약물(N)과 Nervous System 약물(N) 간 약물상호작용이 8.8%로 가장 많았고, 다음으로 Cardiovascular System 약물(C)과 Cardiovascular System 약물(C) 간 약물상호작용이 5.6%, Cardiovascular System 약물(C)과 Nervous System 약물(N) 간 약물상호작용이 4.6% 순이었다(Table 14).

**Table 6. Number of Drug Interaction Pairs per Drug Ingredient according to KFDA Classification**

| KFDA Class of Drug Ingredient | Number of Drug Interaction Pairs from Micromedex | Number of Drug Interaction Pairs from DIF |
|-------------------------------|--|---|
| 110                           | 31.6   | 18.7                                      |
| 114                           | 29.6   | 15.3                                      |
| 120                           | 11.8   | 9.6                                       |
| 130                           | 24.2   | 17.0                                      |
| 140                           | 17.2   | 11.2                                      |
| 210                           | 29.1   | 14.0                                      |
| 220                           | 16.0   | 8.8                                       |
| 230                           | 11.2   | 8.2                                       |
| 240                           | 21.0   | 9.8                                       |
| 250                           | 10.6   | 10.0                                      |
| 260                           | 25.8   | 16.4                                      |
| 310                           | 8.1  | 2.7                                       |
| 320                           | 14.8   | 18.0                                      |
| 330                           | 36.2   | 21.5                                      |
| 340                           | 4.5  | 8.0                                       |
| 390                           | 19.1   | 8.6                                       |
| 420                           | 8.9  | 5.5                                       |
| 430                           | 2.3  | 1.0                                       |
| 610                           | 12.7   | 15.2                                      |
| 620                           | 26.9   | 13.1                                      |
| 630                           | 3.8  | 1.5                                       |
| 640                           | 31.4   | 14.8                                      |
| 720                           | 3.6  | 3.5                                       |
| 790                           | 5.0  | 13.0                                      |
| 810                           | 33.0   | 4.8                                       |
| 820                           | 48.7   | 6.5                                       |
| Total                         | 21.2   | 12.6                                      |

Micromedex 약물상호작용 전체 7,582개에서 약물상호작용의 심각도는 “contraindicated”가 474개(6.3%), “major”는 2864개(37.8%), “moderate”가 4244개(56.0%)로 조사되었다(Table 10). 심각도가 “contraindicated”인 상호작용 중 가장 많은 33.5%를 차지한 약물상호작용은 중추신경계용약(110)의 상호작용이었고, 다음으로 화학요법제(620)가 15.3%, 해열진통소염제(114)가 12.3%순으로 조사되었다. 심각도 “major”인 상호작용은 중추신경계용약(110)이 21.4%로 가장 많았고, 순환계용약(210)이 19.2%, 화학요법제(620)가 7.7% 순이었고, “moderate”인 상호작용은 순환계용약(210)이 22.8%로 가장 많았고, 중추신경계용약(110)가 13.8%, 해열진통소염제(114)가 8.9%순으로 조사되었다(Table 11). ATC 분류별로 보

**Table 7. Number of Drug Interaction Pairs per Each Drug Ingredient according to ATC Classification**

| ATC Classification of Drug Ingredient | Number of Drug Interaction Pairs from Micromedex | Number of Drug Interaction Pairs from DIF |
|---------------------------------------|--|---|
| A                                     | 18.5   | 10.6                                      |
| B                                     | 22.6   | 14.1                                      |
| C                                     | 29.0   | 14.5                                      |
| D                                     | 18.5   | 14.3                                      |
| G                                     | 18.3   | 11.7                                      |
| H                                     | 21.8   | 11.3                                      |
| J                                     | 20.8   | 16.1                                      |
| L                                     | 10.8   | 7.1                                       |
| M                                     | 23.7   | 15.9                                      |
| N                                     | 28.2   | 15.5                                      |
| P                                     | 19.4   | 4.6                                       |
| R                                     | 15.1   | 10.9                                      |
| S                                     | 20.7   | 17.4                                      |
| V                                     | 2.2  | 2.0                                       |
| Total                                 | 21.3   | 13.5                                      |

면 “contraindicated” 상호작용은 40.5%가 Nervous System 약물(N)의 상호작용으로 가장 많았고, 다음으로 Antiinfectives For Systemic Use 약물(J)이 20.5%, Cardiovascular System 약물(C)이 6.9%순으로 조사되었다. 심각도 “major”인 상호작용은 Nervous System 약물(N)이 28.3%로 가장 많았고, Cardiovascular System 약물(C)이 16.4%, Antiinfectives For Systemic Use 약물(J)이 11.8% 순이었고, “moderate”는 Cardiovascular System 약물(C)이 20.5%로 가장 많았고, Nervous System 약물(N)이 16.2%, Antiinfectives For Systemic Use 약물(J)이 11.2%순으로 조사되었다(Table 12).

중추신경계용약(110)와 화학요법제(620) 간 약물상호작용이 전체 “contraindicated” 상호작용가운데 가장 많았고(13.6%), 중추신경계용약(110)와 중추신경계용약(110) 간 약물상호작용이 전체 “major”인 상호작용 중 가장 많았으며(6.5%), “moderate”인 상호작용 중에서는 순환계용약(210)과 순환계용약(210) 간 약물상호작용이 가장 많았다(7.2%)(Table 13). ATC 분류로 보면 Antiinfectives For Systemic Use 약물(J)과 Nervous System 약물(N) 간 약물상호작용이 전체 “contraindicated” 상호작용에서 가장 많았고(22.3%), “major” 상호작용 중에서는 Nervous System 약물(N)과 Nervous System 약물(N) 간 약물상호작용이 가장 많았으며(14.6%), “moderate” 상호작용은 Cardiovascular System 약물(C)과 Cardiovascular System 약물(C) 간 약물상호작용이 가장 많았다(6.6%) (Table 14).

Micromedex 기재된 약물상호작용의 발현시기(onset)는 전

체 7,582개 약물상호작용 중 “rapid”인 상호작용이 1,953개(25.8%), “delayed”는 3,342개(44.1%), “unspecified”가 2,287개(30.2%)로 조사되었다(Table 10). 발현시기가 “rapid”인 상호작용 중 가장 많은 것을 차지한 약물은 순환계용약(210, 30.2%)이었고, 다음으로 중추신경계용약(110, 13.1%), 화학요법제(620, 8.3%) 순이었다. “Delayed” 발현시기를 가진 것으로 분류된 상호작용은 순환계용약(210)이 가장 많았고(17.5%), 그다음으로 중추신경계용약(110, 13.4%), 해열진통소염제(114, 9.3%) 순이었다. “unspecified” 발현시기를 가진 상호작용은 중추신경계용약(110)이 가장 많았고(28.7%), 순환계용약(210, 16.9%), 화학요법제(620, 6.8%) 순이었다(Table 11). ATC 분류별로 보면 “rapid”발현시기인 상호작용은

**Table 8. More than 10 Drug Interactions per Ingredient according to KFDA Drug Classification**

| Class | Micromedex    | DIF           |
|-------|---------------|---------------|
|       | Ingredient(%) | Ingredient(%) |
| 110   | 64(15.0)      | 45(17.8)      |
| 114   | 38(8.9)       | 23(9.1)       |
| 120   | 13(3.0)       | 6(2.4)        |
| 130   | 24(5.6)       | 19(7.5)       |
| 140   | 6(1.4)        | 4(1.6)        |
| 210   | 98(23.0)      | 47(18.6)      |
| 220   | 10(2.3)       | 2(0.8)        |
| 230   | 10(2.3)       | 7(2.8)        |
| 240   | 20(4.7)       | 15(5.9)       |
| 250   | 5(1.2)        | 3(1.2)        |
| 260   | 22(5.2)       | 18(7.1)       |
| 310   | 4(0.9)        | 1(0.4)        |
| 320   | 2(0.5)        | 2(0.8)        |
| 330   | 10(2.3)       | 4(1.6)        |
| 340   | -             | -             |
| 390   | 17(4.0)       | 11(4.3)       |
| 420   | 13(3.0)       | 3(1.2)        |
| 430   | -             | -             |
| 610   | 27(6.3)       | 19(7.5)       |
| 620   | 28(6.6)       | 19(7.5)       |
| 630   | 1(0.2)        | -             |
| 640   | 4(0.9)        | 2(0.8)        |
| 720   | 1(0.2)        | 1(0.4)        |
| 790   | -             | 1(0.4)        |
| 810   | 4(0.9)        | -             |
| 820   | 6(1.4)        | 1(0.4)        |
| Total | 427(100)      | 253(100)      |

**Table 9. More than 10 Drug Interactions per Ingredient according to ATC Classification**

| Class | Micromedex    | DIF           |
|-------|---------------|---------------|
|       | Ingredient(%) | Ingredient(%) |
| A     | 34(7.3)       | 25(8.7)       |
| B     | 22(4.7)       | 6(2.1)        |
| C     | 89(19.2)      | 53(18.4)      |
| D     | 23(5.0)       | 18(6.3)       |
| G     | 20(4.3)       | 11(3.8)       |
| H     | 14(3.0)       | 9(3.1)        |
| J     | 51(11.0)      | 37(12.8)      |
| L     | 20(4.3)       | 7(2.4)        |
| M     | 37(8.0)       | 25(8.7)       |
| N     | 92(19.8)      | 54(18.8)      |
| P     | 5(1.1)        | 2(0.7)        |
| R     | 20(4.3)       | 10(3.5)       |
| S     | 37(8.0)       | 30(10.4)      |
| V     | -             | 1(0.3)        |
| Total | 464(100)      | 288(100)      |

Cardiovascular System 약물(C)이 가장 많았고(28.3%), 다음으로 Nervous System 약물(N, 18.1%), Antiinfectives For Systemic Use 약물(J, 10.9%) 순이었다. 발현시기가 “delayed”인 상호작용은 Nervous System 약물(N)이 가장 많았고(15.9%), Cardiovascular System 약물(C, 15.5%), Antiinfectives For Systemic Use 약물(J, 12.7%)이 뒤를 이었다. 발현시기정보가 뚜렷하지 않은(“unspecified”) 상호작용은 Nervous System 약물(N)에서 가장 많았다(35.5%) (Table 12).

**Table 10. Drug Interaction Severity and Onset**

|                 | Micromedex           |        | DIF                  |        |
|-----------------|----------------------|--------|----------------------|--------|
|                 | Drug Interactions(%) |        | Drug Interactions(%) |        |
| Severity        |                      |        |                      |        |
| Contraindicated | 474                  | (6.3)  | NA*                  |        |
| Major           | 2,864                | (37.8) | 551                  | (17.9) |
| Moderate        | 4,244                | (56.0) | 2,520                | (82.1) |
| Onset           |                      |        |                      |        |
| Rapid           | 1,953                | (25.8) | 735                  | (23.9) |
| Delayed         | 3,342                | (44.1) | 2,336                | (76.1) |
| Unspecified     | 2,287                | (30.2) | NA**                 |        |
| Total           | 7,582                | (100)  | 3,071                | (100)  |

\* DIF's the highest severity level is “Major”, that is, does not have “contraindicated” level.

\*\* no data

**Micromedex “ontraiindicatod” 상호작용의 기전 및 관리**

Micromedex 약물상호작용에서 심각도 “contraindicated”의 약물상호작용 기전을 살펴보면 약동학적 상호작용으로 대사에 관련된 상호작용이 201개(42.4%), 흡수 및 대사에 관련된 상호작용이 8개(1.7%)였고, 약력학적 상호작용으로 상가작용이 196개(41.4%), 길항작용이 9개(1.9%), 자세한 정보가 알려지지 않은 것(unknown)이 60개(12.7%)로 약동학적 기전과 약력학적 기전이 거의 비슷한 비율을 차지하고 있다.

약물의 대사에 영향을 일으키는 상호작용 중 대사억제와 관련된 상호작용이 191개이며 대부분은 cytochrome P450(CYP) 3A4에 의해 대사되는 약물(ergot alkaloid, benzodiazepine, pimoziide 등)을 CYP 3A4 효소억제 약물(microslide 계열 항생제 또는 azole 계 항진균제, protease inhibitor, fluoxetine, fluvoxamine과 같은 selective serotonin reuptake inhibitor 등)과 병용하여 발생하는 약물상호작용이었다. 이중에서도 ergot alkaloid에 해당하는 약물성분의 약물 상호작용이 가장 많았고(41.3%), benzodiazepine 성분의 약물 상호작용이 그 다음으로 많았다(33.8%). 상호작용 대처방법을 보면 191개 약물상호작용 중 대부분인 143개 상호작용에서 병용하지 말 것을 권장하고 있으며, 48개 약물상호작용은 발생하게 될 독성을 모니터링하면서 용량조절 할 것을 권장하고 있다.

대사에 관련된 상호작용 중 9개는 약물 대사효소 유도과 관련된 것이었다. 이로 인하여 약물이 치료농도에 도달하지 못하고 치료실패를 초래할 수 있어 문헌에서는 이러한 약물 상호작용의 대부분인 8개에서 병용하지 말 것을 권장하고 있으며, 1개는 14일 이상 간격을 두고 투여할 것을 권장하고 있다.

흡수 및 대사가 같이 상호작용의 발생기전으로 작용하는 경우는 8개이며 St John’s wort가 대표적인 예이다. 이 생약은 다른 약물의 대사를 유도함과 동시에 P-glycoprotein을 유도하여 흡수를 감소시킴으로 약물의 혈중농도를 낮추어 치료 실패를 일으킬 수 있어 문헌에서는 병용하지 말 것을 권장하고 있다.

다음으로 약력학적 상호작용은 상가작용으로 부작용 위험을 더욱 증폭시키는 상호작용이 모두 196개이며 이중 QT 연장, 부정맥, 심정지 등 치명적인 심독성을 일으키는 약물 병용에 의한 심독성 증폭시키는 경우가 가장 많았다(51.5%). 다음으로 모노아민산화효소 억제제(monoamine oxidase inhibitor, MAOI)와 모노아민산화효소(monoamine oxidase, MAO)에 의해 대사되는 약물인 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI), 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, TCA), 교감신경 효능제(sympathomimetic) 등의 약물병용에 의한 상호작용이었다(23.8%). 결과적으로 세로토닌, 노르에피네프린, 에피네프린 등 모노아민의 농도를 증가시켜 급성 고혈압, 세로토닌 증후군 등 심각한 부작용을 초래할 수 있다. 그 외에 선택적인

**Table 11. Characteristics of Drug Interactions from Micromedex according to KFDA Classification**

| Class | Total (%) |        | Contraindicated (%) |        | Major (%) |        | Moderate (%) |        | Rapid (%) |        | Delayed (%) |        | Unspecified (%) |        |
|-------|-----------|--------|---------------------|--------|-----------|--------|--------------|--------|-----------|--------|-------------|--------|-----------------|--------|
| 110   | 3,059     | (17.7) | 349                 | (33.5) | 1,329     | (21.4) | 1,381        | (13.8) | 575       | (13.1) | 1,067       | (13.4) | 1,416           | (28.7) |
| 114   | 1301      | (7.5)  | 128                 | (12.3) | 280       | (4.5)  | 893          | (8.9)  | 278       | (6.3)  | 744         | (9.3)  | 279             | (5.7)  |
| 120   | 365       | (2.1)  | 6                   | (0.6)  | 207       | (3.3)  | 152          | (1.5)  | 179       | (4.1)  | 73          | (0.9)  | 113             | (2.3)  |
| 130   | 1,063     | (6.1)  | 45                  | (4.3)  | 302       | (4.9)  | 716          | (7.1)  | 347       | (7.9)  | 556         | (7.0)  | 160             | (3.2)  |
| 140   | 327       | (1.9)  | 4                   | (0.4)  | 103       | (1.7)  | 220          | (2.2)  | 45        | (1.0)  | 239         | (3.0)  | 43              | (0.9)  |
| 210   | 3,552     | (20.5) | 73                  | (7.0)  | 1,193     | (19.2) | 2,286        | (22.8) | 1,325     | (30.2) | 1,393       | (17.5) | 834             | (16.9) |
| 220   | 319       | (1.8)  | 9                   | (0.9)  | 220       | (3.5)  | 90           | (0.9)  | 52        | (1.2)  | 89          | (1.1)  | 178             | (3.6)  |
| 230   | 415       | (2.4)  | 5                   | (0.5)  | 83        | (1.3)  | 327          | (3.3)  | 119       | (2.7)  | 205         | (2.6)  | 91              | (1.8)  |
| 240   | 777       | (4.5)  | 22                  | (2.1)  | 151       | (2.4)  | 604          | (6.0)  | 67        | (1.5)  | 581         | (7.3)  | 129             | (2.6)  |
| 250   | 168       | (1.0)  | 36                  | (3.5)  | 20        | (0.3)  | 112          | (1.1)  | 65        | (1.5)  | 59          | (0.7)  | 44              | (0.9)  |
| 260   | 952       | (5.5)  | 50                  | (4.8)  | 177       | (2.8)  | 725          | (7.2)  | 123       | (2.8)  | 632         | (7.9)  | 197             | (4.0)  |
| 310   | 81        | (0.5)  | 5                   | (0.5)  | 12        | (0.2)  | 64           | (0.6)  | 20        | (0.5)  | 46          | (0.6)  | 15              | (0.3)  |
| 320   | 59        | (0.3)  | 1                   | (0.1)  | 2         | (0.0)  | 56           | (0.6)  | 36        | (0.8)  | 19          | (0.2)  | 4               | (0.1)  |
| 330   | 507       | (2.9)  | -                   |        | 279       | (4.5)  | 228          | (2.3)  | 145       | (3.3)  | 197         | (2.5)  | 165             | (3.3)  |
| 340   | 9         | (0.1)  | -                   |        | -         |        | 9            | (0.1)  | -         |        | 7           | (0.1)  | 2               | (0.0)  |
| 390   | 804       | (4.6)  | 19                  | (1.8)  | 234       | (3.8)  | 551          | (5.5)  | 298       | (6.8)  | 437         | (5.5)  | 69              | (1.4)  |
| 420   | 501       | (2.9)  | 21                  | (2.0)  | 273       | (4.4)  | 207          | (2.1)  | 65        | (1.5)  | 321         | (4.0)  | 115             | (2.3)  |
| 430   | 7         | (0.0)  | -                   |        | 1         | (0.0)  | 6            | (0.1)  | 4         | (0.1)  | 2           | (0.0)  | 1               | (0.0)  |
| 610   | 925       | (5.3)  | 53                  | (5.1)  | 375       | (6)    | 497          | (5)    | 154       | (3.5)  | 470         | (5.9)  | 301             | (6.1)  |
| 620   | 1,343     | (7.8)  | 159                 | (15.3) | 478       | (7.7)  | 706          | (7)    | 365       | (8.3)  | 642         | (8.1)  | 336             | (6.8)  |
| 630   | 42        | (0.2)  | -                   |        | 29        | (0.5)  | 13           | (0.1)  | 6         | (0.1)  | 18          | (0.2)  | 18              | (0.4)  |
| 640   | 219       | (1.3)  | 31                  | (3.0)  | 90        | (1.4)  | 98           | (1.0)  | 23        | (0.5)  | 88          | (1.1)  | 108             | (2.2)  |
| 720   | 36        | (0.2)  | 9                   | (0.9)  | 2         | (0.0)  | 25           | (0.2)  | 28        | (0.6)  | 7           | (0.1)  | 1               | (0.0)  |
| 790   | 5         | (0.0)  | -                   |        | 1         | (0.0)  | 4            | (0.0)  | 5         | (0.1)  | -           |        | -               |        |
| 810   | 165       | (1.0)  | 8                   | (0.8)  | 144       | (2.3)  | 13           | (0.1)  | 13        | (0.3)  | 29          | (0.4)  | 123             | (2.5)  |
| 820   | 292       | (1.7)  | 8                   | (0.8)  | 237       | (3.8)  | 47           | (0.5)  | 50        | (1.1)  | 54          | (0.7)  | 188             | (3.8)  |
| Total | 17,293    | (100)  | 1041                | (100)  | 6,222     | (100)  | 10,030       | (100)  | 4,387     | (100)  | 7,975       | (100)  | 4,930           | (100)  |

세로토닌 수용체 효능약(5HT-1 agonist)와 맥각알칼로이드의 병용으로 혈관수축 부작용이 증폭되는 상호작용, ketolorac과 NSAID 병용으로 위장관 부작용(위궤양, 위출혈)이 증폭되는 상호작용이 있었다.

약물상호작용 발생되었을 경우 대처법을 보면 143개 상호작용에서 아예 병용하지 말 것을 권장하고 있으며, 53개의 상호작용에서 간격을 두고 투여할 것을 권장하고 있는데, 그 간격은 30분에서 5주로 다양했다.

약력학적 상호작용에서 길항작용에 의한 상호작용은 9개로 naltrexone과 opioid analgesic의 상호작용이었다. 이때 opioid receptor에 상경적 결합으로 opioid의 작용이 감소되고 급단 증상이 나타날 수 있으며, 이것을 방지하기 위해서 최소한 7일에서 10일간 간격을 두고 두 약물을 투여할 것을 권장하고 있다.

기전이 알려지지 않은 60개의 상호작용 중 31개 상호작용은 병용하지 말 것을 권장하고 있으며, 29개 상호작용은 2일에서 14일간 간격을 두고 투여할 것을 권장하고 있다(Table 15)

#### Drug Interaction Facts 약물상호작용 정보 분석

1,355개의 대상성분 중 DIF에는 488성분에서 “moderate” 이상의 약물상호작용이 있었으며, 순환계용약(210)이 94성분(16.8%)으로 가장 많았고, 다음으로 중추신경계용약(110, 74 성분, 13.2%), 항생물질제제(610, 50성분, 8.9%) 순이었다(Table 3). 이 중 476성분이 ATC 분류에 속해있었으며, Nervous System 약물(N)이 108성분(17.9%)으로 가장 많았고, Cardiovascular System 약물(C)이 90성분(15.0%), Antiinfectives For Systemic Use 약물(J)이 77성분(12.8%) 순이었다(Table 4).



**Table 12. Characteristics of Drug Interactions from Micromedex according to ATC Classification**

| Class            | Total (%) |        | Contraindicated (%) |        | Major (%) |        | Moderate (%) |        | Rapid (%) |        | Delayed (%) |        | Unspecified (%) |        |
|------------------|-----------|--------|---------------------|--------|-----------|--------|--------------|--------|-----------|--------|-------------|--------|-----------------|--------|
| A                | 1,367     | (7.5)  | 34                  | (3.1)  | 335       | (5.2)  | 998          | (9.4)  | 428       | (9.6)  | 792         | (9.2)  | 147             | (2.9)  |
| B                | 836       | (4.6)  | 2                   | (0.2)  | 453       | (7.0)  | 381          | (3.6)  | 207       | (4.6)  | 298         | (3.5)  | 331             | (6.5)  |
| C                | 3,307     | (18.2) | 77                  | (6.9)  | 1,065     | (16.4) | 2,165        | (20.5) | 1,262     | (28.3) | 1,335       | (15.5) | 710             | (13.8) |
| D                | 886       | (4.9)  | 66                  | (5.9)  | 234       | (3.6)  | 586          | (5.5)  | 109       | (2.4)  | 577         | (6.7)  | 200             | (3.9)  |
| G                | 712       | (3.9)  | 67                  | (6.0)  | 84        | (1.3)  | 561          | (5.3)  | 151       | (3.4)  | 418         | (4.9)  | 143             | (2.8)  |
| H                | 458       | (2.5)  | 13                  | (1.2)  | 98        | (1.5)  | 347          | (3.3)  | 26        | (0.6)  | 345         | (4.0)  | 87              | (1.7)  |
| J                | 2,175     | (12.0) | 227                 | (20.5) | 762       | (11.8) | 1,186        | (11.2) | 485       | (10.9) | 1,094       | (12.7) | 596             | (11.6) |
| L                | 883       | (4.9)  | 23                  | (2.1)  | 383       | (5.9)  | 477          | (4.5)  | 94        | (2.1)  | 632         | (7.4)  | 157             | (3.1)  |
| M                | 1,304     | (7.2)  | 53                  | (4.8)  | 367       | (5.7)  | 884          | (8.4)  | 319       | (7.2)  | 682         | (7.9)  | 303             | (5.9)  |
| N                | 3,997     | (22.0) | 449                 | (40.5) | 1,834     | (28.3) | 1,714        | (16.2) | 808       | (18.1) | 1,367       | (15.9) | 1,822           | (35.5) |
| P                | 175       | (1.0)  | 12                  | (1.1)  | 121       | (1.9)  | 42           | (0.4)  | 10        | (0.2)  | 41          | (0.5)  | 124             | (2.4)  |
| R                | 695       | (3.8)  | 19                  | (1.7)  | 330       | (5.1)  | 346          | (3.3)  | 128       | (2.9)  | 315         | (3.7)  | 252             | (4.9)  |
| S                | 1,345     | (7.4)  | 60                  | (5.4)  | 414       | (6.4)  | 871          | (8.2)  | 407       | (9.1)  | 684         | (8.0)  | 254             | (5.0)  |
| V                | 40        | (0.2)  | 8                   | (0.7)  | 4         | (0.1)  | 28           | (0.3)  | 24        | (0.5)  | 13          | (0.2)  | 3               | (0.1)  |
| Total            | 18,180    | (100)  | 1,110               | (100)  | 6,484     | (100)  | 10,586       | (100)  | 4,458     | (100)  | 8,593       | (100)  | 5,129           | (100)  |
| ATC Not Assigned | 1,078     |        | 38                  |        | 240       |        | 800          |        | 392       |        | 522         |        | 164             |        |

488성분의 약물상호작용을 보면 약물 당 평균 12.6개의 상호작용이 있으며(Table 6), wafarin이 141개 상호작용으로 가장 많았고, 다음으로 phenytoin이 108개, digoxin이 91개 순이었다. 100개 이상의 상호작용이 있는 성분이 2개(0.4%), 50개에서 99개의 상호작용이 있는 성분이 13개(2.7%), 10개에서 49개 상호작용이 있는 성분이 194개(39.7%), 10개미만 상호작용이 있는 성분이 279개(57.2%)이었다(Table 5). 성분

당 약물상호작용 개수는 혈액 및 체액용약(330)이 평균 21.5개로 가장 많았고, ATC 분류에서는 Sensory Organs 약물(S)이 평균 17.4개로 가장 많았다(Table 6, 7). 성분 당 약물상호작용 개수가 10개 이상인 성분은 순환계용약(210)이 전체의 18.6%로 가장 많았고, ATC 분류에서는 Nervous System 약물(N)이 18.8%로 가장 많았다(Table 8, 9).

DIF에서 “moderate” 심각도 이상의 약물상호작용은 3,071

**Table 13. KFDA Drug Classification of Drug Interactions from Micromedex**

| KFDA Class | Total                 |       | Contraindicated |                       | Major      |                       | Moderate   |                       |           |       |       |
|------------|-----------------------|-------|-----------------|-----------------------|------------|-----------------------|------------|-----------------------|-----------|-------|-------|
|            | Drug Interactions (%) |       | KFDA Class      | Drug Interactions (%) | KFDA Class | Drug Interactions (%) | KFDA Class | Drug Interactions (%) |           |       |       |
| 210 - 210  | 729                   | (7.4) | 110 - 620       | 90                    | (13.6)     | 110 - 110             | 261        | (6.5)                 | 210 - 210 | 520   | (7.2) |
| 110 - 110  | 524                   | (5.3) | 110 - 110       | 71                    | (10.8)     | 210 - 210             | 207        | (5.2)                 | 114 - 210 | 322   | (4.4) |
| 110 - 210  | 396                   | (4.0) | 114 - 114       | 32                    | (4.8)      | 390 - 620             | 163        | (4.1)                 | 110 - 114 | 219   | (3.0) |
| 114 - 210  | 357                   | (3.6) | 210 - 620       | 28                    | (4.2)      | 110 - 210             | 160        | (4.0)                 | 110 - 210 | 218   | (3.0) |
| 110 - 114  | 274                   | (2.8) | 110 - 260       | 28                    | (4.2)      | 210 - 620             | 124        | (3.1)                 | 110 - 110 | 192   | (2.6) |
| 130 - 210  | 261                   | (2.6) | 114 - 130       | 25                    | (3.8)      | 210 - 220             | 120        | (3.0)                 | 130 - 210 | 189   | (2.6) |
| 210 - 620  | 249                   | (2.5) | 110 - 640       | 21                    | (3.8)      | 110 - 820             | 113        | (2.8)                 | 210 - 390 | 188   | (2.6) |
| 110 - 620  | 237                   | (2.4) | 110 - 210       | 18                    | (3.2)      | 110 - 610             | 101        | (2.5)                 | 240 - 620 | 168   | (2.3) |
| 210 - 390  | 205                   | (2.1) | 110 - 240       | 18                    | (2.7)      | 114 - 330             | 101        | (2.5)                 | 114 - 390 | 160   | (2.2) |
| 210 - 260  | 188                   | (1.9) | 114 - 620       | 18                    | (2.7)      | 210 - 330             | 98         | (2.4)                 | 210 - 260 | 156   | (2.2) |
| ...        | ...                   | ...   | ...             | ...                   | ...        | ...                   | ...        | ...                   | ...       | ...   | ...   |
| Total      | 9,914                 | (100) | Total           | 660                   | (100)      | Total                 | 4,013      | (100)                 | Total     | 7,249 | (100) |

**Table 14. ATC Drug Classification of Drug Interactions from Micromedex**

| Total            |                       | Contraindicated  |                       | Major            |                       | Moderate         |                       |
|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|
| Class            | Drug Interactions (%) | Class            | Drug Interactions (%) | Class            | Drug Interactions (%) | Class            | Drug Interactions (%) |
| N - N            | 958 (8.8)             | J - N            | 144 (22.3)            | N - N            | 536 (14.6)            | C - C            | 438 (6.6)             |
| C - C            | 610 (5.6)             | N - N            | 104 (16.1)            | C - N            | 233 (6.4)             | N - N            | 318 (4.8)             |
| C - N            | 502 (4.6)             | D - N            | 46 (7.1)              | C - J            | 179 (4.9)             | C - M            | 289 (4.4)             |
| J - N            | 498 (4.6)             | C - J            | 37 (5.7)              | C - C            | 171 (4.7)             | C - N            | 238 (3.6)             |
| C - J            | 423 (3.9)             | C - N            | 31 (4.8)              | J - N            | 164 (4.5)             | A - C            | 230 (3.5)             |
| A - J            | 350 (3.2)             | G - N            | 31 (4.8)              | A - J            | 161 (4.4)             | M - N            | 221 (3.3)             |
| M - N            | 334 (3.1)             | M - S            | 28 (4.3)              | C - R            | 136 (3.7)             | C - J            | 207 (3.1)             |
| C - M            | 319 (2.9)             | M - M            | 23 (3.6)              | B - B            | 127 (3.5)             | C - S            | 202 (3.1)             |
| C - S            | 295 (2.7)             | N - S            | 22 (3.4)              | M - N            | 109 (3.0)             | J - N            | 190 (2.9)             |
| A - C            | 275 (2.5)             | G - J            | 21 (3.3)              | B - M            | 104 (2.8)             | A - J            | 189 (2.9)             |
| ...              | ...                   | ...              | ...                   | ...              | ...                   | ...              | ...                   |
| Total            | 10,926 (100)          | Total            | 646 (100)             | Total            | 3661 (100)            | Total            | 6,619 (100)           |
| ATC Not Assigned | 708                   | ATC Not Assigned | 19                    | ATC Not Assigned | 138                   | ATC Not Assigned | 551                   |

개이었다(Table 10). 중추신경계용약(110)이 1,381개(19.0%)로 가장 많았고, 다음으로 순환계용약(210)이 1,313개(18.1%), 항생물질제제(610)가 761개(10.5%) 순이었다(Table 16). ATC 분류군 Nervous System 약물(N)에서 1,676개

(20.6%)로 가장 많았고, Cardiovascular System 약물(C)이 1,309개(16.1%), Antiinfectives For Systemic Use 약물(J)이 1,236성분(15.2%) 순이었다(Table 17) DIF의 약물상호작용은 순환계용약(210)과 순환계용약(210)

**Table 15. Micromedex Contraindicated Drug Interaction Mechanism and Management**

| Management                                   | Mechanism  | Metabolism |                        | Absorption & Metabolism | Synergy    | Antagonism | Unknown   | Total     |
|--|------------|------------|------------------------|-------------------------|------------|------------|-----------|-----------|
|  | Inhibition | Induction  | Inhibition & Induction |                         |            |            |           |           |
| Never Coadministered                         | 143        | 8          | 1                      | 8                       | 143        |            | 31        | 334       |
| Monitorin and/or Dosage Adjustment Required  | 48         |            |                        |                         |            |            |           | 48        |
| Should be Administered Apart Each Medication |            |            |                        |                         |            |            |           |           |
| 30 Minutes                                   |            |            |                        |                         | 2          |            |           | 2         |
| 24 Hours                                     |            |            |                        |                         | 6          |            | 9         | 6         |
| 48 Hours                                     |            |            |                        |                         |            |            |           | 9         |
| 7~10 Days                                    |            |            |                        |                         |            | 9          |           | 9         |
| 7 or 14 Days                                 |            |            |                        |                         | 5          |            | 1         | 6         |
| 10 Days                                      |            |            |                        |                         | 1          |            |           | 1         |
| 14 Days                                      |            | 1          |                        |                         | 34         |            | 19        | 54        |
| 14 Days or 5 Weeks*                          |            |            |                        |                         | 5          |            |           | 5         |
| Total (%)                                    |            | 201 (42.4) |                        | 8 (1.7)                 | 196 (41.4) | 9 (1.9)    | 60 (12.7) | 474 (100) |

\* The time lapse between the time when one drug should be discontinued and the time when the other drug would be started is not the same as the time lapse of the other way.

간 약물상호작용이 전체의 5.5%로 가장 많았고, 중추신경계 용약(110)와 순환계용약(210) 간 약물상호작용이 5.1%, 중추신경계용약(110)와 중추신경계용약(110) 간 약물상호작용이 4.8% 순이었다(Table 18). ATC 분류로 보면 Nervous System 약물(N)과 Cardiovascular System 약물(C) 간 약물상호작용이 6.1%로 가장 많았고, 다음으로 Antiinfectives For Systemic Use 약물(J)과 Nervous System 약물(N) 간 약물상호작용이 5.5%, Nervous System 약물(N)과 Nervous System 약물(N) 간 약물상호작용이 5.5% 순이었다(Table 19).

DIF의 약물상호작용 심각도는 전체 3,071개 약물상호작용 중 “major”가 551개(17.9%), “moderate”가 2,520개(82.1%)이었다(Table 10). 심각도 “major”인 것이 순환계용약(210)에서 18.1%로 가장 많았고, 항생물질제제(610)가 14.4%, 중추신경계용약(110)이 13.9% 순이었으며, “moderate”한 상호작용은

중추신경계용약(110)이 20.1%로 가장 많았고, 순환계용약(210)이 18.1%, 항생물질제제(610)가 9.7%순으로 조사되었다(Table 16). ATC 분류로 보면 “major”인 상호작용이 Antiinfectives For Systemic Use 약물(J)에서 21.5%로 가장 많았고, Nervous System 약물(N) 18.3%, Cardiovascular System 약물(C) 16.6% 순이었으며, “moderate”한 상호작용은 Nervous System 약물(N)이 21.1%로 가장 많았고, Cardiovascular System 약물(C)이 16.0% , Antiinfectives For Systemic Use 약물(J) 13.8% 순으로 조사되었다(Table 17).

심각도에 따라 상호작용 발생 약물조합을 살펴보면 “major” 상호작용은 순환계용약(210)과 순환계용약(210) 간 약물상호작용이 전체 “major” 상호작용의 7.9%, “moderate” 상호작용에서는 중추신경계용약(110)과 순환계용약(210) 간 약물상호작용이 5.9%로 가장 많았다(Table 18). ATC 분류로

**Table 16. Characteristics of Drug Interactions from Drug Interaction Facts According to KFDA Classification**

| Class | Total (%) |        | Major (%) |        | Moderate (%) |        | Rapid (%) |        | Delayed (%) |        |
|-------|-----------|--------|-----------|--------|--------------|--------|-----------|--------|-------------|--------|
| 110   | 1,381     | (19)   | 177       | (13.9) | 1,204        | (20.1) | 291       | (17.2) | 1,090       | (19.6) |
| 114   | 520       | (7.2)  | 88        | (6.9)  | 432          | (7.2)  | 107       | (6.3)  | 413         | (7.4)  |
| 120   | 221       | (3.0)  | 45        | (3.5)  | 176          | (2.9)  | 155       | (9.1)  | 66          | (1.2)  |
| 130   | 459       | (6.3)  | 96        | (7.5)  | 363          | (6.1)  | 97        | (5.7)  | 362         | (6.5)  |
| 140   | 112       | (1.5)  | 15        | (1.2)  | 97           | (1.6)  | 39        | (2.3)  | 73          | (1.3)  |
| 210   | 1,313     | (18.1) | 231       | (18.1) | 1,082        | (18.1) | 458       | (27.0) | 855         | (15.4) |
| 220   | 79        | (1.1)  | 2         | (0.2)  | 77           | (1.3)  | 17        | (1.0)  | 62          | (1.1)  |
| 230   | 213       | (2.9)  | 38        | (3.0)  | 175          | (2.9)  | 64        | (3.8)  | 149         | (2.7)  |
| 240   | 283       | (3.9)  | 43        | (3.4)  | 240          | (4.0)  | 37        | (2.2)  | 246         | (4.4)  |
| 250   | 70        | (1.0)  | 14        | (1.1)  | 56           | (0.9)  | 22        | (1.3)  | 48          | (0.9)  |
| 260   | 476       | (6.6)  | 57        | (4.5)  | 419          | (7.0)  | 71        | (4.2)  | 405         | (7.3)  |
| 310   | 27        | (0.4)  | 2         | (0.2)  | 25           | (0.4)  | 3         | (0.2)  | 24          | (0.4)  |
| 320   | 36        | (0.5)  | -         |        | 36           | (0.6)  | 21        | (1.2)  | 15          | (0.3)  |
| 330   | 215       | (3.0)  | 57        | (4.5)  | 158          | (2.6)  | 12        | (0.7)  | 203         | (3.7)  |
| 340   | 8         | (0.1)  | -         |        | 8            | (0.1)  | -         |        | 8           | (0.1)  |
| 390   | 249       | (3.4)  | 17        | (1.3)  | 232          | (3.9)  | 35        | (2.1)  | 214         | (3.8)  |
| 420   | 165       | (2.3)  | 39        | (3.1)  | 126          | (2.1)  | 11        | (0.6)  | 154         | (2.8)  |
| 430   | 1         | (0.0)  | -         |        | 1            | (0.0)  | -         |        | 1           | (0.0)  |
| 610   | 761       | (10.5) | 183       | (14.4) | 578          | (9.7)  | 94        | (5.5)  | 667         | (12.0) |
| 620   | 459       | (6.3)  | 129       | (10.1) | 330          | (5.5)  | 72        | (4.3)  | 387         | (7.0)  |
| 630   | 6         | (0.1)  | 4         | (0.3)  | 2            | (0.0)  | 3         | (0.2)  | 3           | (0.1)  |
| 640   | 88        | (1.2)  | 15        | (1.2)  | 73           | (1.2)  | 25        | (1.5)  | 63          | (1.1)  |
| 720   | 35        | (0.5)  | 8         | (0.6)  | 27           | (0.5)  | 27        | (1.6)  | 8           | (0.1)  |
| 790   | 13        | (0.2)  | -         |        | 13           | (0.2)  | -         |        | 13          | (0.2)  |
| 810   | 24        | (0.3)  | 5         | (0.4)  | 19           | (0.3)  | 14        | (0.8)  | 10          | (0.2)  |
| 820   | 39        | (0.5)  | 10        | (0.8)  | 29           | (0.5)  | 19        | (1.1)  | 20          | (0.4)  |
| Total | 7,253     | (100)  | 1,275     | (100)  | 5,978        | (100)  | 1,694     | (100)  | 5,559       | (100)  |

**Table 17. Characteristics of Drug Interactions from Drug Interaction Facts According to ATC Classification**

| ATC              | Total (%) |        | Major (%) |        | Moderate (%) |        | Rapid (%) |        | Delayed (%) |        |
|------------------|-----------|--------|-----------|--------|--------------|--------|-----------|--------|-------------|--------|
| A                | 635       | (7.8)  | 107       | (7.2)  | 528          | (7.9)  | 139       | (7.3)  | 496         | (7.9)  |
| B                | 311       | (3.8)  | 69        | (4.7)  | 242          | (3.6)  | 55        | (2.9)  | 256         | (4.1)  |
| C                | 1,309     | (16.1) | 245       | (16.6) | 1,064        | (16.0) | 458       | (24.2) | 851         | (13.6) |
| D                | 514       | (6.3)  | 101       | (6.8)  | 413          | (6.2)  | 107       | (5.7)  | 407         | (6.5)  |
| G                | 304       | (3.7)  | 42        | (2.8)  | 262          | (3.9)  | 40        | (2.1)  | 264         | (4.2)  |
| H                | 181       | (2.2)  | 29        | (2.0)  | 152          | (2.3)  | 31        | (1.6)  | 150         | (2.4)  |
| J                | 1,236     | (15.2) | 318       | (21.5) | 918          | (13.8) | 187       | (9.9)  | 1,049       | (16.8) |
| L                | 299       | (3.7)  | 52        | (3.5)  | 247          | (3.7)  | 32        | (1.7)  | 267         | (4.3)  |
| M                | 573       | (7.0)  | 66        | (4.5)  | 507          | (7.6)  | 172       | (9.1)  | 401         | (6.4)  |
| N                | 1,676     | (20.6) | 271       | (18.3) | 1,405        | (21.1) | 416       | (22.0) | 1,260       | (20.2) |
| P                | 37        | (0.5)  | 4         | (0.3)  | 33           | (0.5)  | 3         | (0.2)  | 34          | (0.5)  |
| R                | 272       | (3.3)  | 24        | (1.6)  | 248          | (3.7)  | 75        | (4.0)  | 197         | (3.2)  |
| S                | 766       | (9.4)  | 143       | (9.7)  | 623          | (9.4)  | 164       | (8.7)  | 602         | (9.6)  |
| V                | 28        | (0.3)  | 9         | (0.6)  | 19           | (0.3)  | 13        | (0.7)  | 15          | (0.2)  |
| Total            | 8,141     | (100)  | 1,480     | (100)  | 6,661        | (100)  | 1,892     | (100)  | 6,249       | (100)  |
| ATC Not Assigned | 153       |        | 8         |        | 145          |        | 49        |        | 104         |        |

보면 “major” 상호작용은 Antiinfectives For Systemic Use 약물(J)과 Nervous System 약물(N) 간 약물상호작용이고 9.4%로 가장 많았고, “moderate” 상호작용은 Cardiovascular System 약물(C)과 Nervous System 약물(N) 간 약물상호작용으로 7.2%를 차지해 가장 많았다(Table 19).

DIF의 약물상호작용 발현시기를 보면 전체 3,071개 약물상호작용 중 “rapid”는 735개(23.9%), “delayed”는 2,336개(76.1%)로 조사되었다(Table 10). 발현시기가 “rapid”인 상호작용은 순환계용약(210)이 가장 많았고(27.0%), 다음으로 중추신경계용약(110, 17.2%), 말초신경계용약(120, 9.1%) 순이고, “delayed”인 상호작용은 중추신경계용약(110)이 가장 많았고(19.6%), 순환계용약(210, 15.4%), 항생물질제제(610, 12.0%) 순이다(Table 16). ATC 분류로 보면 “rapid”인 상호작용은 Cardiovascular System 약물(C)이 가장 많았고(24.2%), 다음으로 Nervous System 약물(N, 22.0%), Antiinfectives For Systemic Use 약물(J, 9.9%) 순이었다. “Delayed”인 상호작용은 Nervous System 약물(N)이 20.2%로 가장 많았고, Antiinfectives For Systemic Use 약물(J)이 16.8%, Cardiovascular System 약물(C)이 13.6% 순이었다(Table 17).

**Micromedex 및 Drug Interaction Facts 약물상호작용 정보 비교**

연구 대상성분 1,355개의 “moderate” 심각도 이상 상호작용은 Micromedex에서 715성분, DIF에서 488성분, 그리고 465성분의 약물상호작용은 두 문헌에서 공통으로 언급되었다

(Table 20). 한 성분 당 발생 가능한 약물상호작용 개수를 비교하면 Micromedex는 평균 21.2개, DIF는 평균 12.6개이며, 성분 당 약물상호작용 개수가 많은 순서대로 상위 10대 성분목록을 조사한 결과 동일한 6개 성분이 목록에 포함되었다. Micromedex에서 조사된 총 7,582개 약물상호작용과 DIF에서 조사된 총 3,071개 약물상호작용 중 1,625개 약물상호작용은 동일한 것이었다(Micromedex에서 21.4%, DIF에서 52.9%)(Table 21, 22).

Micromedex 또는 DIF에 공통으로 존재하는 1,625개 약물상호작용의 심각도를 비교해 보면 Micromedex에서 “contraindicated”로 규정한 138개 약물상호작용을 DIF는 99개(71.7%)를 “major”로, 39개(28.3%)를 “moderate”로 정의하였고, Micromedex에서 “major”로 규정한 364개 약물상호작용을 DIF는 187개(51.4%)를 “major”로, 177개(48.6%)를 “moderate”로 정의하였으며, Micromedex에서 “moderate”로 규정한 1,123개 약물상호작용을 DIF는 104개(9.3%)를 “major”로, 1,018개(90.7%)를 “moderate”로 정의하였다. 전체 1,625개의 약물상호작용 중 99개(6.1%)는 Micromedex에서 “contraindicated”이고, DIF에서 “major”, 187개(11.5%)는 두 문헌에서 모두 “major”, 1019개(62.7%)는 두 문헌에서 모두 “moderate”로 정의되어, “contraindicate”를 “major”와 같은 상호작용으로 간주하면 Micromedex와 DIF 정보의 일치도는 80.3%로 조사되었다(Table 23).

Micromedex 또는 DIF에서 공통으로 존재하는 1,625개 약물상호작용의 발현시기를 비교해 보면 Micromedex에서 “rapid”로 나타난 408개 약물상호작용은 DIF에서 “rapid”가

**Table 18. KFDA Drug Classification of Drug Interactions from Drug Interaction Facts**

| Total     |                       |       | Major     |                       |       | Moderate  |                       |       |
|-----------|-----------------------|-------|-----------|-----------------------|-------|-----------|-----------------------|-------|
| Class     | Drug Interactions (%) |       | Class     | Drug Interactions (%) |       | Class     | Drug Interactions (%) |       |
| 210 - 210 | 472                   | (5.5) | 210 - 210 | 116                   | (7.9) | 110 - 210 | 422                   | (5.9) |
| 110 - 210 | 438                   | (5.1) | 110 - 620 | 74                    | (5.1) | 210 - 210 | 356                   | (5.0) |
| 110 - 110 | 408                   | (4.8) | 110 - 110 | 66                    | (4.5) | 110 - 110 | 342                   | (4.8) |
| 110 - 620 | 296                   | (3.5) | 210 - 620 | 66                    | (4.5) | 110 - 114 | 254                   | (3.6) |
| 110 - 114 | 286                   | (3.3) | 210 - 610 | 62                    | (4.2) | 110 - 260 | 222                   | (3.1) |
| 610 - 610 | 238                   | (2.8) | 110 - 610 | 54                    | (3.7) | 110 - 620 | 222                   | (3.1) |
| 110 - 260 | 226                   | (2.6) | 110 - 130 | 52                    | (3.6) | 610 - 610 | 186                   | (2.6) |
| 110 - 610 | 204                   | (2.4) | 130 - 210 | 52                    | (3.6) | 114 - 210 | 180                   | (2.5) |
| 210 - 610 | 188                   | (2.2) | 610 - 610 | 52                    | (3.6) | 114 - 610 | 168                   | (2.4) |
| 114 - 210 | 186                   | (2.2) | 120 - 610 | 48                    | (3.3) | 110 - 240 | 166                   | (2.3) |
| ...       | ...                   | ...   | ...       | ...                   | ...   | ...       | ...                   | ...   |
| Total     | 8,562                 | (100) | Total     | 1,460                 | (100) | Total     | 7,104                 | (100) |

257개(63.0%), “delayed”가 151개(37.0%)로 조사되었고, Micromedex에서 “delayed”로 나타난 875개 약물상호작용은 DIF에서 “rapid”가 114개(13.0%), “delayed”가 761개(87.0%)로 조사되었으며, Micromedex에서 “unspecified”로 나타난 342개 약물상호작용은 DIF에서 “rapid”가 21개(6.1%), “delayed”가 321개(93.9%)로 조사되었다. 따라서 발현시기에 서는 62.6%의 일치도를 나타냈다(Table 24).

Micromedex 또는 DIF에서 심각도와 발현시기 모두 일치하는 상호작용은 심각도에서 Micromedex “contraindicated”와 DIF “major”를 일치하는 것으로 간주했을 때 총 1,625개

의 약물상호작용 중 811개로 49.9%의 일치도를 나타냈다.

**국내허가사항과 Micromedex 및 Drug Interaction Facts 약물상호작용 정보 비교**

Micromedex에 나타난 7,582개 약물상호작용 중 57.6%, DIF에서 나타난 3,071개 약물 상호작용 중 58.5%, 중복을 제외한 전체 9,028개 약물상호작용 중 55.2%가 국내 제품정보(허가사항)에 기재되어 있는 것으로 조사되었다.

Micromedex 및 DIF 상호작용의 심각도에 따라 보면, 국내 제품정보(허가사항)에 기재되어 있는 비율은 Micromedex

**Table 19. ATC Drug Classification of Drug Interactions from Drug Interaction Facts**

| Total            |                       |       | Major            |                       |       | Moderate         |                       |       |
|------------------|-----------------------|-------|------------------|-----------------------|-------|------------------|-----------------------|-------|
| Class            | Drug Interactions (%) |       | Class            | Drug Interactions (%) |       | Class            | Drug Interactions (%) |       |
| C - N            | 654                   | (6.1) | J - N            | 186                   | (9.4) | C - N            | 622                   | (7.2) |
| J - N            | 588                   | (5.5) | C - J            | 142                   | (7.2) | N - N            | 468                   | (5.4) |
| N - N            | 586                   | (5.5) | C - C            | 126                   | (6.4) | J - N            | 402                   | (4.6) |
| C - C            | 404                   | (3.8) | N - N            | 118                   | (6.0) | J - S            | 306                   | (3.5) |
| J - S            | 372                   | (3.5) | D - J            | 70                    | (3.6) | M - N            | 298                   | (3.4) |
| C - J            | 354                   | (3.3) | C - S            | 68                    | (3.5) | C - C            | 278                   | (3.2) |
| N - S            | 330                   | (3.1) | J - J            | 68                    | (3.5) | N - S            | 278                   | (3.2) |
| M - N            | 312                   | (2.9) | J - S            | 66                    | (3.4) | A - J            | 246                   | (2.8) |
| A - J            | 304                   | (2.9) | A - J            | 58                    | (2.9) | A - C            | 230                   | (2.6) |
| J - J            | 298                   | (2.8) | J - M            | 56                    | (2.8) | D - N            | 230                   | (2.6) |
| :                | :                     | :     | :                | :                     | :     | :                | :                     | :     |
| Total            | 10,654                | (100) | Total            | 1,970                 | (100) | Total            | 8,684                 | (100) |
| ATC Not Assigned | 436                   |       | ATC Not Assigned | 26                    |       | ATC Not Assigned | 410                   |       |

**Table 20. Common Drug Interactions from both Micromedex and Drug Interaction Facts according to KFDA Drug Classification**

| KFDA Class | Both     | Micromedex | DIF     |
|------------|----------|------------|---------|
| Total      | 465      | 250        | 23      |
| 110        | 71(13.2) | 26(9.9)    | 3(11.5) |
| 114        | 33(6.2)  | 11(4.2)    | 1(3.8)  |
| 120        | 19(3.5)  | 12(4.6)    | 4(15.4) |
| 130        | 26(4.9)  | 18(6.9)    | 1(3.8)  |
| 140        | 10(1.9)  | 9(3.4)     | -       |
| 210        | 88(16.4) | 34(13.0)   | 6(23.1) |
| 220        | 9(1.7)   | 11(4.2)    | -       |
| 230        | 25(4.7)  | 12(4.6)    | 1(3.8)  |
| 240        | 29(5.4)  | 8(3.1)     | -       |
| 250        | 7(1.3)   | 9(3.4)     | -       |
| 260        | 27(5.0)  | 10(3.8)    | 2(7.7)  |
| 310        | 9(1.7)   | 1(0.4)     | 1(3.8)  |
| 320        | 2(0.4)   | 2(0.8)     | -       |
| 330        | 8(1.5)   | 6(2.3)     | 2(7.7)  |
| 340        | 1(0.2)   | 1(0.4)     | -       |
| 390        | 28(5.2)  | 14(5.3)    | 1(3.8)  |
| 420        | 30(5.6)  | 26(9.9)    | -       |
| 430        | -        | 3(1.1)     | 1(3.8)  |
| 610        | 50(9.3)  | 23(8.8)    | -       |
| 620        | 34(6.3)  | 16(6.1)    | 1(3.8)  |
| 630        | 3(0.6)   | 8(3.1)     | 1(3.8)  |
| 640        | 6(1.1)   | 1(0.4)     | -       |
| 720        | 9(1.7)   | 1(0.4)     | 1(3.8)  |
| 790        | 1(0.2)   | -          | -       |
| 810        | 5(0.9)   | -          | -       |
| 820        | 6(1.1)   | -          | -       |
| Total      | 536(100) | 262(100)   | 26(100) |

“contraindicated”에서 71.3%, “major”에서 47.9%, “moderate”에서 62.6%이고, DIF “major”에서 70.1%, “moderate”에서 56.0%로 조사돼 대체적으로 문헌에서 나타난 심각도가 더할 수록 국내 제품정보(허가사항)에 기재되어 있는 비율이 높은 경향을 보였다(Table 24).

국내 제품정보(허가사항)의 상호작용 정보를 병용금기와 신중투여로 구분하여 문헌과 비교한 결과 국내 제품정보(허가사항)에 병용금기로 기재된 상호작용이 Micromedex “contraindicated”에서 46.6%, “major”에서 12.7%, “moderate”에서 5.7%로 조사되었고, DIF “major”에서 27.2%, “moderate”에서 7.5%로 심각도가 더한 상호작용인 경우 국내 제품정보(

**Table 21. KFDA Classification of Drug Interactions Described in Micromedex and Drug Interaction Facts**

| KFDA Class | Both       | Micromedex Only | DIF Only   |
|------------|------------|-----------------|------------|
| Total      | 1,625      | 5,957           | 1,446      |
| 110        | 808(21.0)  | 2,251(16.8)     | 573(16.9)  |
| 114        | 285(7.4)   | 1016(7.6)       | 235(6.9)   |
| 120        | 90(2.3)    | 275(2.0)        | 131(3.9)   |
| 130        | 233(6.0)   | 830(6.2)        | 226(6.7)   |
| 140        | 78(2.0)    | 249(1.9)        | 34(1.0)    |
| 210        | 721(18.7)  | 2,831(21.1)     | 592(17.4)  |
| 220        | 32(0.8)    | 287(2.1)        | 47(1.4)    |
| 230        | 115(3.0)   | 300(2.2)        | 98(2.9)    |
| 240        | 185(4.8)   | 592(4.4)        | 98(2.9)    |
| 250        | 34(0.9)    | 134(1.0)        | 36(1.1)    |
| 260        | 248(6.4)   | 704(5.2)        | 228(6.7)   |
| 310        | 22(0.6)    | 59(0.4)         | 5(0.1)     |
| 320        | 25(0.6)    | 34(0.3)         | 11(0.3)    |
| 330        | 139(3.6)   | 368(2.7)        | 76(2.2)    |
| 340        | 4(0.1)     | 5(0.0)          | 4(0.1)     |
| 390        | 107(2.8)   | 697(5.2)        | 142(4.2)   |
| 420        | 85(2.2)    | 416(3.1)        | 80(2.4)    |
| 430        | -          | 7(0.1)          | 1(0.0)     |
| 610        | 255(6.6)   | 670(5.0)        | 506(14.9)  |
| 620        | 273(7.1)   | 1,070(8.0)      | 186(5.5)   |
| 630        | 4(0.1)     | 38(0.3)         | 2(0.1)     |
| 640        | 55(1.4)    | 164(1.2)        | 33(1.0)    |
| 720        | 24(0.6)    | 12(0.1)         | 11(0.3)    |
| 790        | 3(0.1)     | 2(0.0)          | 10(0.3)    |
| 810        | 8(0.2)     | 157(1.2)        | 16(0.5)    |
| 820        | 23(0.6)    | 269(2.0)        | 16(0.5)    |
| Total      | 3,856(100) | 13,437(100)     | 3,397(100) |

허가사항) 기재가 더 많은 경향을 보였다. 국내 제품정보(허가사항)의 신중투여 상호작용은 Micromedex “contraindicated”에서 24.7%, “major”에서 35.2%, “moderate”에서 56.9%로 심각도가 낮은 상호작용의 언급이 더 많았으며, DIF “major”는 42.8%, “moderate”에서 48.5%로 서로 큰 차이가 없었다(Table 25).

국내 제품정보(허가사항)에서 기재된 상호작용 중 2,543개 약물상호작용은 Micromedex 및 DIF에서 “moderate”이상으로 보고되지 않은 상호작용(“minor”이거나 상호작용으로 정의되지 않은 경우)으로 이 중 병용금기 약물상호작용은 358개(14.1%), 신중투여 상호작용은 2,185(85.9%)였다.

**Table 22. ATC Classification of Drug Interactions Described in Micromedex and Drug Interaction Facts**

| Class            | Both       | Micromedex Only | DIF Only   |
|------------------|------------|-----------------|------------|
| Total            | 1,547      | 4,957           | 1,371      |
| A                | 287(6.8)   | 1,080(7.7)      | 348(8.9)   |
| B                | 188(4.4)   | 648(4.6)        | 123(3.1)   |
| C                | 722(17.1)  | 2,585(18.5)     | 587(15.0)  |
| D                | 268(6.3)   | 618(4.4)        | 246(6.3)   |
| G                | 175(4.1)   | 537(3.8)        | 129(3.3)   |
| H                | 111(2.6)   | 347(2.5)        | 70(1.8)    |
| J                | 564(13.3)  | 1,611(11.5)     | 672(17.2)  |
| L                | 165(3.9)   | 718(5.1)        | 134(3.4)   |
| M                | 261(6.2)   | 1043(7.5)       | 312(8.0)   |
| N                | 994(23.5)  | 3,003(21.5)     | 682(17.4)  |
| P                | 21(0.5)    | 154(1.1)        | 16(0.4)    |
| R                | 142(3.4)   | 553(4.0)        | 130(3.3)   |
| S                | 313(7.4)   | 1,032(7.4)      | 453(11.6)  |
| V                | 17(0.4)    | 23(0.2)         | 11(0.3)    |
| Total            | 4,228(100) | 13,952(100)     | 3,913(100) |
| ATC Not Assigned | 78         | 1,000           | 75         |

**고찰 및 결론**

본 연구는 국내 사용되는 의약품에 대한 약물상호작용의 정보를 외국문헌을 검색하여 조사하고 이를 국내 제품정보(허가사항)와 비교분석하였다. 연구 결과 국내 사용되는 의약품 중 연구대상에 포함된 성분 1,355개 중에서 54.5%에 해당하는 성분에서 임상적인 심각도 중간정도(“moderate”) 이상의 상호작용을 문헌에서 찾을 수 있었고, 국내 의약품 176개 성분의 상호작용은 국내 제품정보(허가사항)에만 존재하

고 외국문헌에서 찾을 수 없었다. 전체 상호작용(9,028개)의 55.2%가 국내 제품정보(허가사항)에 기재되어 있었고, 국내 제품정보(허가사항)에서 기재되어 있으나 Micromedex 및 DIF에 없는 상호작용이 2,543개(전체의 28.2%)임을 볼 때 국내 제품정보(허가사항)에서의 정보와 외국문헌에서의 정보의 일치도가 낮았다. 국내 제품정보(허가사항)에만 언급된 상호작용은 근거에 입각한 정보를 제공하도록 수정되어야 할 것이다.

본 연구는 심평원의 관리 의약품(보험급여 의약품)을 대상으로 하였기 때문에 처방 없이 사용되는 일반의약품은 포함되지 않았다. 또한 복합성분의약품은 제외되었으므로 국내 사용되는 모든 의약품이 연구에 포함되지는 않았다. 또한 “minor”한 심각도를 가진 약물상호작용정보는 제외하였다.

Micromedex 또는 DIF에 따르면 식약청 분류의 심혈관계용약(210), 중추신경계용약(110), 항생물질제제(610)에서, ATC 분류의 Nervous System 약물(N), Cardiovascular System 약물(C), Antiinfectives For Systemic Use 약물(J)에서 약물상호작용이 많이 발생할 수 있다는 것을 알 수 있었다. 두 가지 약물분류 시스템의 차이를 보면 ATC 분류의 Nervous System 약물(N)은 신경계에 작용하는 약물(100) 중 중추신경계용약(110)과 해열진통소염제(114)를 포함하고 있을 뿐이며, 감각기관에 작용하는 약물(130)은 ATC 분류에서 감각기관용약(Sensory Organs, S)에 속한다. 감각기관용약에서 상호작용이 많은 것으로 조사되었지만, 약물이 대부분 피부 혹은 점막에 적용하여 국소에 영향을 주기 때문에 전신투여(systemic administration)를 목적으로 투여하는 약물 보다 전신순환으로 흡수되는 양이 적으므로 약물상호작용 위험은 적을 것으로 사료된다.

약물상호작용의 심각도를 살펴보면 Micromedex에서 상호작용 중에서 “contraindicated”에 분류된 상호작용은 중추신경계용약(110), 화학요법제(620), 순환계용약(210)에서 많다. ATC 분류에서 보면 Nervous System 약물(N)과 Antiinfectives For Systemic Use 약물(J)에서 심각한 약물상

**Table 23. Comparison of Drug Interaction Severity in Micromedex and Drug Interaction Facts**

| DIF \ Micromedex | Contraindicated | Major     | Moderate    | Total       |
|------------------|-----------------|-----------|-------------|-------------|
| Major            | 99(6.1)         | 187(11.5) | 104(6.4)    | 390(24.0)   |
| Moderate         | 39(2.4)         | 177(10.9) | 1,019(62.7) | 1,235(76.0) |
| Total            | 138(8.5)        | 364(22.4) | 1,123(69.1) | 1,625(100)  |

**Table 24. Comparison of Drug Interaction Onset in Micromedex and Drug Interaction Facts**

| DIF \ Micromedex | Rapid     | Delayed   | Unspecified | Total       |
|------------------|-----------|-----------|-------------|-------------|
| Rapid            | 257(15.8) | 114(7.0)  | 21(1.3)     | 392(24.1)   |
| Delayed          | 151(9.3)  | 761(46.8) | 321(19.8)   | 1,233(75.9) |
| Total            | 408(25.1) | 875(53.8) | 342(21.0)   | 1,625(100)  |

**Table 25. Comparison of Drug Interaction Information in KFDA Drug Label, Micromedex, and Drug Interaction Facts**

|                             | Micromedex      |                  |                 |                 | DIF             |               |                 | KFDA Only       |
|-----------------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------------|-----------------|
|                             | Total           | Contra-indicated | Major           | Moderate        | Total           | Major         | Moderate        |                 |
| Total                       | 7,582<br>(100)  | 474<br>(100)     | 2,864<br>(100)  | 4,244<br>(100)  | 3,071<br>(100)  | 551<br>(100)  | 2,520<br>(100)  | 2,543<br>(100)  |
| Drug Label Information      | 4,365<br>(57.6) | 338<br>(71.3)    | 1,373<br>(47.9) | 2,656<br>(62.6) | 1,796<br>(58.5) | 386<br>(70.1) | 1,410<br>(56.0) | 2,543<br>(100)  |
| Contraindication            | 831<br>(11.0)   | 221<br>(46.6)    | 365<br>(12.7)   | 243<br>(5.7)    | 338<br>(11.0)   | 150<br>(27.2) | 188<br>(7.5)    | 358<br>(14.1)   |
| Caution                     | 3,534<br>(46.6) | 117<br>(24.7)    | 1,008<br>(35.2) | 2,413<br>(56.9) | 1,458<br>(47.5) | 236<br>(42.8) | 1,222<br>(48.5) | 2,185<br>(85.9) |
| Not Available in Drug Label | 3,217<br>(42.4) | 136<br>(28.7)    | 1,491<br>(52.1) | 1,588<br>(37.4) | 1,275<br>(41.5) | 165<br>(29.9) | 1,110<br>(44.0) |                 |

호작용이 많았다.

Micromedex의 “contraindicated”로 분류된 상호작용의 기전은 간대사의 억제 또는 유도 약물병용, 심장에 심각한 부작용(QT 연장)을 일으키는 약물병용, 병용으로 체내 catecholamine 농도에 영향을 미치는 경우였다. 문헌에서는 심각한 상호작용이 일어날 가능성이 높은 약물의 병용을 가능한 피하도록 권고하고 있었으며, 투여가 반드시 필요한 경우에는 독성이나 치료효과에 대한 모니터링과 용량조절을 하거나, 적절한 시간간격을 두고 두 약물을 투여하여 심각한 상호작용의 발생을 예방하도록 권고하였다. 본 연구에서 상호작용을 피하기 위한 두 약물의 투여 간격은 최소한 30분에서 5주까지 두도록 하는 것으로 조사되었다. 예를 들면, dinoprostone 질 삽입 제거 후 oxytocin 또는 methylergonovine(methylergonovine)를 이어서 사용할 경우 30분 이상 간격을 둘 것을 권장하며, MAOI와 SSRI를 이어서 투여할 경우 최소 14일 이상 간격을 둘 것을 권장하였다. 단 SSRI 중 반감기가 긴 fluoxetine, escitalopram의 경우 MAOI 투여 5주 전에 투여를 중지하도록 권고하고 있었다.

Micromedex와 DIF의 약물상호작용을 비교해보면 심각도가 “moderate” 이상인 약물상호작용이 있는 성분은 Micromedex에서 715 성분, DIF에서 488 성분으로 Micromedex가 DIF에 비해 1.5배 많은 약물에 대해 약물상호작용 정보를 제공하고 있었다. 한 성분 당 약물상호작용 개수는 Micromedex에서 평균 21.2개, DIF에서 평균 12.6개로 Micromedex가 한 성분에 대해 더 많은 수의 약물상호작용 정보를 제공하는 것으로 조사되었는데 이는 DIF가 책으로 출발되는 것에 비해 Micromedex는 온라인으로 정보를 제공하므로 비교적 많은 양의 정보제공이 가능하기 때문인 것으로 생각된다.

465 성분은 두 문헌에서 모두 약물상호작용 정보가 제공되었다. 그러나 약물상호작용에 대한 구체적인 내용이 두 문헌에서 일치되는 경우는 1,625개로 Micromedex의 21.4%, DIF의 52.9%에 해당하였다. 공통으로 수록된 약물상호작용

에서 심각도는 80.3%가 일치하고, 그 외 모든 정보가 일치하는 경우는 49.9%에 불과했다. Fulda 등이 수행한 유사한 연구에서는 5개 약물군에 대해 US Pharmacopoeia Drug Information, AHFS Drug Information, Hansten's Drug Interactions Analysis and Management, Drug Interaction Facts, Micromedex DRUG-REAX 등 5개 정보원을 이용하여 약물상호작용 정보를 비교한 결과, 동일한 상호작용으로 2개 이상의 문헌에 기재된 비율은 단지 19.0% 내지 24.8%였고, 임상적인 중요도(significance)에 대한 일치도는 43.3% 내지 56.4%에 불과했다<sup>6</sup>.

결론적으로 본 연구를 통해서 문헌에 수록된 약물상호작용 정보를 비교한 결과 문헌 간 내용의 차이가 예상보다 매우 크다는 사실을 알 수 있었으며, 국내 의약품의 제품정보(허가사항)에는 문헌에 실린 정보가 많이 누락되어 있음을 알 수 있었다. 또한 약물상호작용은 주로 신경계에 작용하는 약물, 심혈관계에 작용하는 약물, 감염증에 쓰는 약물에서 많이 발생하고 있었는데, 이는 이러한 약물군에 상대적으로 많은 수의 약물성분이 존재하기 때문이며, 또한 임상적으로 주의가 많이 요구되는 약물군이므로 생각된다. 약물상호작용의 발생하는 기전, 발생의 양상, 임상결과는 매우 복잡하고, 문헌마다 실린 내용도 모두 일치하지 않는다는 사실에 비추어 문헌정보를 활용하는 전문가는 이러한 사실을 이해하고 적절히 문헌정보를 해석하여 임상에 활용하는 것이 바람직하겠다.

**감사의 글**

본 연구는 보건복지부 과제(D06002)로 연구비 지원을 받아 수행되었습니다.

**참고 문헌**

1. 홍경자, 이석용. 약물상호작용의 이해. 신일상사. 2003



2. 최준식. 약물과 약물의 상호작용. 병원약사회지. 1998; 15(2): 149-159
3. 조혜영, 이용복. 약물상호작용의 기전적 이해. 신일상사. 2005
4. Carter BL, Lund BC, Hayase N, Chrischilles E. A longitudinal analysis of antihypertensive drug interactions in a Medicaid population. Am J Hypertens. 2004; 17: 421-427
5. 건강보험심사평가원. 2006. 3/4분기 약제평가 추구관리 결과 (www.hira.or.kr)
6. FULDA TR, Valuck RJ, Zanden JV, ParkerS, Byrns PJ. Disagreement Among Drug Compendia on Inclusion and Ratings of Drug-Drug Interactions. Curr Ther Res. 2000; 61: 540-548